

基于美国 FAERS 数据库儿童药源性血小板减少症的警戒信号挖掘

张 静, 郝丽娜*

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院) 药学部, 山东 济南 250022

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件呈报系统 (FAERS), 挖掘药物在 0~18 岁儿童临床使用中引起血小板减少症的警戒信号, 为判断和治疗临床不明原因血小板减少提供参考。 **方法** 用 Open Vigil 2.1 软件对 FAERS 数据库进行药源性血小板减少症不良反应数据挖掘, 以“thrombocytopenia”为首选术语进行检索, 采用比例报告比 (PRR) 和报告比值比法 (ROR) 对药源性血小板减少症警戒信号进行数据分析和处置。 **结果** 根据预定义的纳入标准, 2 510 例不良事件 (ADE) 报告涉及鉴定出 435 种疑似药物, 经过数据挖掘, 生成 54 种药源性血小板减少症的阳性风险信号, 其中 36 种是抗肿瘤药物。报告最多的药物是甲氨蝶呤 ($n=113$)、其次是丙戊酸 ($n=67$)、多柔比星 ($n=52$)、阿糖胞苷 ($n=51$) 和依托泊苷 ($n=46$)。地西他滨 (PRR=27.18, ROR=32.5)、硫鸟嘌呤 (PRR=22.96, ROR=26.62)、吉西他滨 (PRR=17.85, ROR=19.94), 和奥沙利铂 (PRR=16.79, ROR=18.63) 与血小板减少的关系比其余的药物更强。 **结论** 引起儿童药源性血小板减少症的药物主要包括抗肿瘤药物、神经系统药物及抗感染药物 3 大类, 关注其引起儿童药源性血小板减少症的特点, 对相关药物风险进行识别与比较, 持续监测该 ADE, 进而有效降低临床用药风险。

关键词: 药源性血小板减少症; 不良事件; 信号挖掘; 儿童; 安全; 抗肿瘤药物

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)04-0964-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.018

Risk signal mining of drug induced thrombocytopenia in children based on FAERS database

ZHANG Jing, HAO Lina

Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Shandong University (Jinan Children's Hospital), Jinan 250022, China

Abstract: Objective To explore the risk assessment of drugs use in children aged 0—18 years induced thrombocytopenia in the clinical, and provide a reference for judgment and treatment of clinical thrombocytopenia of unknown cause using the data of the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). **Methods** Drug induced thrombocytopenia data mining was performed in FAERS database by OpenVigil 2.1 software, “thrombocytopenia” were used as the preferred terms for retrieval, and the thrombocytopenia caused by antitumor and antiepileptic medicines was detected by proportional reporting ratio (PRR) and reported ratio method (ROR). **Results** Based on predefined inclusion criteria, 2 510 ADE reports involving 435 suspected drugs were identified. After data mining, 54 drugs generated positive risk signals for drug-induced thrombocytopenia, of which 36 were antitumors for systemic use. The top reported drug was methotrexate ($n=113$), followed by valproic acid ($n=65$), doxorubicine ($n=51$), cytarabine ($n=48$) and etoposide ($n=44$). Decitabine (PRR=27.18, ROR=32.5), thioguanine (PRR=22.96, ROR=26.62), gemcitabine (PRR=17.85, ROR=19.94) and oxaliplatin (PRR=16.79, ROR=18.63) showed stronger associations with DIT than the remaining drugs. **Conclusion** Through the mining and analysis of FAERS date, it was found that drugs causing thrombocytopenia in children include antitumor drugs, nervous system drugs and antibacterial drugs. Pay attention to the characteristics of drug induced thrombocytopenia in children, identify and compare the risks of related drugs, and continuously monitor the adverse events, so as to effectively reduce the risk of clinical drug use.

Key words: drug induced thrombocytopenia; adverse drug events; data mining; children; safety; antitumor drugs

药源性血小板减少症 (DIT) 是指药物导致血小板计数低于正常范围 ($<100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$) 而引起以

出血为主要症状的疾病。多种药物都能够影响到血小板的产生或者加快它们的分解过程, 从而造成血

收稿日期: 2024-07-18

作者简介: 张 静, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: zhangjingyao@163.com

*通信作者: 郝丽娜, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为药事管理、临床药学。E-mail: haolina1984@163.com

小板数量下降^[1]。DIT 通常在开始每天接触药物后 5~10 d 出现,或在偶尔服用一段时间后再接触药物后数小时内出现。当血小板计数小于 $20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时, DIT 发病迅速, 出现出血症状。在欧美国家, DIT 发病率约为 10 例/100 万人, 其中住院患者中其发病率达 5%, 重症患者中发病率高达 25%^[2]。有研究结果显示, 我国 DIT 发病率约为 5~10 例/10 万人^[3], 但我国目前缺乏儿童相关药源性疾病的流行病学数据。DIT 在临床上较为常见的症状为皮肤黏膜出血、恶心呕吐、发热乏力等, 当血小板较低时则会引起内脏及颅内出血, 危及生命^[4]。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 是一个协助 FDA 对药品和治疗性生物制品上市后的安全性进行跟踪分析的数据库, 该数据库包括 FDA 收集的所有药物不良事件 (ADE) 信息和用药错误信息, 且可以有效地捕捉到罕见且新的 ADE, 这对于识别潜在的风险因素具有重要意义^[5-6]。本研究使用 Open Vigil 2.1 软件对 FAERS 中上报的 DIT 数据进行挖掘。Open Vigil 2.1 是开放获取的药物警戒工具, 通过 Open FDA 提取 FAERS 数据, 可自动删除重复报告并进行比例失衡分析, 多个研究证实了其应用的可靠性^[7-8]。本研究从 FAERS 数据库中检索涉及儿童 DIT 的 ADE 报告进行相关用药的警戒信号挖掘, 以监测导致儿童 DIT 的风险信号。

1 资料与方法

1.1 数据来源

研究资料来源于 FAERS 数据库, FAERS 数据库收集发生在美国境内外用药相关的自发性安全报告及上市后临床研究报告并公开发布, 并每季度更新 1 次^[9]。本研究通过 OpenVigil 2.1 数据平台以 MedDRA PT 中 “thrombocytopenia” 为检索词在数据库中进行模糊查询, 筛选出 2004 年 1 月 1 日—2024 年 3 月 31 日期间美国 FAERS 数据库中 0~18 岁年龄段的 ADE 报告, 进行分析处理。提取所检索到 ADE 报告中的患者性别、年龄、上报国家、药物信息、ADE 和原发疾病等进行有效数据的分析及处理。筛选流程见图 1。

1.2 数据处理

采用 FDA 推荐的比例失衡测量法中的比例报告比 (PRR) 和报告比值法 (ROR) 2 个参数来挖掘风险信号。PRR 和 ROR 值计算见表 1。

根据 Evans 等^[10]提出的标准, 通常认为 $PRR \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 4$ 和 $N \geq 3$ 为阳性信号, PRR 值与关联强度

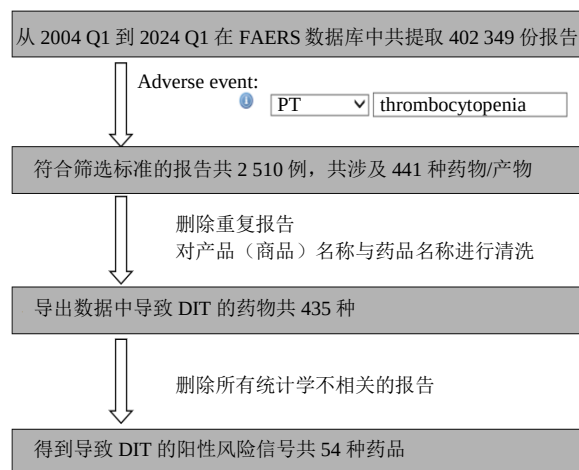


图 1 FAERS 的数据挖掘流程图

Fig. 1 Flow diagram of drug identification in FAERS

表 1 ADE 四格表

Table 1 ADE four-cell scale

项目	目标 ADE 数量	其他 ADE 数量	合计
相关药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

呈正相关。ROR 是特定事件的报告率与数据库中包含的其他药物的事件总数之比。两者都是国内外应用最广泛的数据挖掘分析方法, 其本质是通过比较特定 ADE 在整个数据库中报告相同 ADE 的比例。2 种方法具有计算方法简单、可减少误差、计算结果一致性较好的特点。数值越大, 信号越强, 表示目标药物和目标 ADE 之间的统计学关联越紧密。为了降低风险信号的假阳性率, 本研究对检测标准的阈值进行了改进, PRR 以 $PRR \geq 2$ 、 $\chi^2 \geq 5$ 、 $N \geq 5$ 为阳性信号, ROR 以 95% 置信区间 (CI) 下限 > 2 , $N \geq 5$ 为阳性信号。

2 结果

2.1 ADE 报告年度分布

2004 年 1 月 1 日—2024 年 3 月 31 日, 0~18 岁儿童 DIT 的 ADE 报告主要上报国家为美国 (30.4%)、法国 (9.4%) 及德国 (5.3%) 等, 报告数量在 2023 年达到高峰, 总体呈上升趋势。结果见图 2。

2.2 ADE 信号检测结果

2004 年 1 月 1 日—2024 年 3 月 31 日共纳入符合标准的 ADE 2 510 例, 涉及 435 个品种。对报告中药品发生 ADE 的频次、患者性别、年龄进行统计分析。DIT 在年龄较大的儿童中的发生率较高, 在

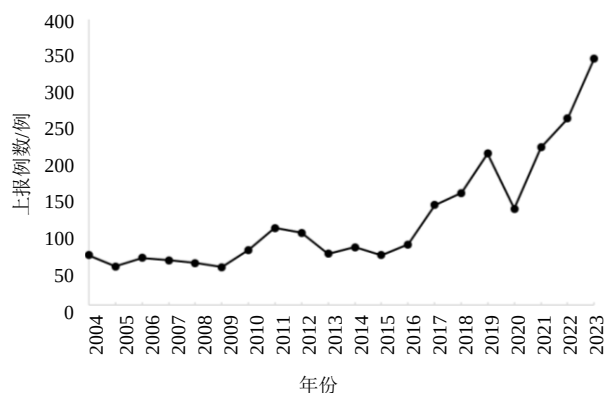


图 2 DIT ADE 信号累计例数上报年份

Fig. 2 DIT ADE signal cumulative cases year reported

年龄分布上主要集中在 $\geq 12 \sim \leq 18$ 岁(1 038 例, 41.35%), 其余年龄占比为 $0 \sim < 5$ 岁(734 例, 29.2%); $\geq 5 \sim < 12$ 岁(738 例, 29.4%), 与之前的相关研究结论一致^[11]。同时可以看出男孩的发生率略高于女孩, 临床出现 DIT 导致严重后果甚至死亡的概率较高(1 559 例, 62.1%), 具体见表 2。

2.3 ADE 涉及药物信息

对 ADE 信号进行筛选, 经过数据挖掘, 生成 DIT 的阳性风险信号共 54 种药品, 涉及 8 个解剖治疗学化学类别(ATC), 见图 3。甲氨蝶呤发生频次位居第一, 不良反应的发生率与使用剂量呈正相关; Zolgensma^[12]和 Tisagenlecleucel 在国内未上市使用。长春新碱、地塞米松、塞替派、艾曲波帕 4 种药品说明书中未提及, 其余药物在说明书中均有提及, 环孢素在说明书中提及有血小板减少的 ADE 报道, 但是对于发生率没有足够的证据。具体药品按报告数量排名及相关数据见表 3。

3 讨论

3.1 药物致血小板减少的不良反应分析

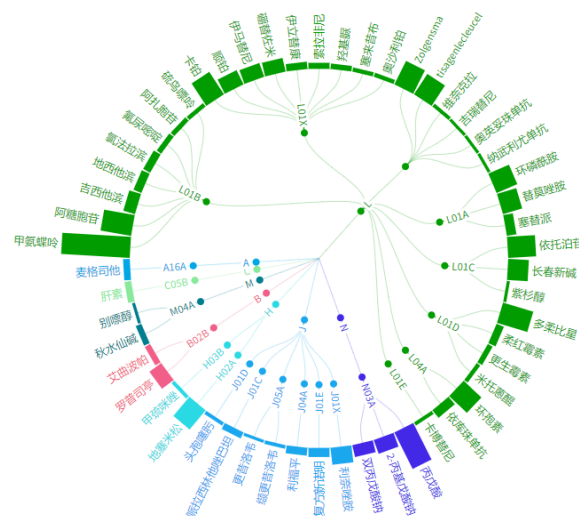
本研究监测到导致儿童 DIT 的药物主要涉及到抗肿瘤药物、神经系统药物和抗感染药物 3 大类, 包含: 甲氨蝶呤、阿糖胞苷、丙戊酸、利奈唑胺等, 且近 5 年上报数量有上升趋势。在药品种类上儿童与成人有一定差异, 有研究报道^[13], 成人导致 DIT 的药品主要是抗肿瘤用药和抗血栓药物。

由于大多数抗肿瘤药物对造血系统都有不同程度的毒性, 且血小板的半衰期为 5~7 d, 较易引起减少, 所以无论是在儿童还是成人 DIT 中都占有很高的比率。一项回顾性研究中^[14], 化疗导致血小板减少(CIT)发生率为 9.7%, 含环磷酰胺方案为

表 2 DIT 相关 ADE 报告的基本信息

Table 2 Basic information on DIT-related ADE reports

项目	DIT 报告例数/例	构成比/%
性别 男	1 154	45.98
女	1 284	51.16
不明	72	2.87
年龄/岁 < 1 岁(婴儿期)	267	10.64
$\geq 1 \sim < 3$ 岁(幼儿期)	239	9.52
$\geq 3 \sim < 5$ 岁(学龄前期)	228	9.08
$\geq 5 \sim < 12$ 岁(学龄期)	738	29.40
$\geq 12 \sim \leq 18$ 岁(青春期)	1 038	41.35
结局 死亡	309	12.31
严重	1 250	49.80
其他	910	36.25
不明	41	1.63



A-消化道和代谢; B-血液和造血器官; C-心血管系统; H-非性激素和胰岛素类的激素类药物; J: 全身使用的抗感染药物; L-抗肿瘤药和免疫机制调节药; M-肌肉骨骼系统; N-神经系统。

A-digestive tract and metabolism; B-blood and hematopoietic organs; C-cardiovascular system; J-anti-infective drugs for systemic use; H-hormonal drugs of non-sex hormones and insulin analogs; L-antineoplastic and immune mechanism modifying drugs; M-musculoskeletal system; N-nervous system.

图 3 按 ATC 分类的药物自由基树

Fig. 3 Radical tree of drugs grouped by ATC class

6.1%, 含吉西他滨方案为 13.5%; 在所有患者中, 第 1 周期的发病率为 2.7%, 第 2 周期的发病率为 2.7%, 之后各周期的发病率为 2.9%。卡铂说明书中

表 3 DIT 报告报告数涉及药物按报告数排序

Table 3 Drugs associated with DIT based on FAERS

涉及药物	发生例数	χ^2	PRR(95%CI)	ROR(95%CI)
甲氨蝶呤	113	146.82	3.04 (2.52,3.67)	3.08 (2.55,3.73)
丙戊酸	67	245.41	5.63 (4.44,7.15)	2.80 (4.53,7.42)
多柔比星	52	171.14	5.23 (3.99,6.85)	5.37 (4.06,7.10)
阿糖胞苷	51	189.98	5.70 (4.34,7.48)	5.87 (4.42,7.78)
依托泊苷	46	137.09	4.90 (3.67,6.53)	5.02 (3.73,6.75)
卡铂	44	106.46	4.29 (3.20,5.76)	4.38 (3.24,5.92)
Zolgensma	43	484.06	13.6 (10.19,18.15)	14.75 (10.77,20.20)
地塞米松	41	66.17	3.39 (2.5,4.61)	3.45 (2.52,4.71)
Tisagenlecleucel	40	524.34	15.54 (11.54,20.91)	17.07 (12.29,23.7)
环孢素	40	60.17	3.27 (2.4, ,446)	3.32 (2.42,4.55)
环磷酰胺	37	113.21	4.99 (3.63,6.87)	5.12 (3.68,7.12)
长春新碱	34	72.49	3.98 (2.85,5.57)	4.06 (2.88,5.72)
替莫唑胺	33	225.49	9.01 (6.45,12.58)	9.48 (6.66,13.5)
利奈唑胺	28	258.56	11.57 (8.08,16.57)	12.38 (8.41,18.22)
顺铂	26	101.25	5.93 (4.06,8.66)	6.12 (4.13,9.07)
伊马替尼	24	65.75	4.69 (3.15,6.97)	4.80 (3.19,7.21)
2-丙基戊酸钠	24	40.64	3.52 (2.36,5.24)	3.57 (2.38,5.37)
罗普司亭	24	270.55	13.76(9.37,20.22)	14.95(9.82,22.76)
硼替佐米	23	267.04	14.14 (9.55,20.93)	15.40 (10.02,23.66)
吉西他滨	20	300.90	17.85(11.78,27.03)	19.94(12.51,31.79)
双丙戊酸钠	20	98.53	7.10 (4.61,10.91)	7.38(4.70,11.57)
依库珠单抗	16	35.54	4.18(2.57,6.79)	4.26(2.59,7.01)
塞替派	16	139.55	11.27(7.01,18.1)	12.04(7.23,20.04)
复方新诺明	15	26.39	3.66(2.22,6.04)	3.72(2.23,6.22)
地西他滨	14	327.61	27.18(16.83,43.90)	32.50(18.27,57.80)
氯法拉滨	13	54.95	6.48(3.80,11.05)	6.71(3.85,11.70)
柔红霉素	13	134.41	13.17(7.81,22.20)	14.25(8.07,25.17)
利福平	13	39.51	5.15(3.02,8.81)	5.29(3.04,9.21)
伊立替康	12	50.82	6.53(3.74,11.37)	6.76(3.79,12.06)
哌拉西林钠他唑巴坦	11	45.99	6.51(3.64,11.62)	6.74(3.68,12.35)
麦格司他	11	40.84	5.98(3.34,10.69)	6.17(3.38,11.28)
肝素	11	33.63	5.24(2.92,9.38)	5.38(2.95,9.82)
索拉非尼	10	80.20	10.87(5.97,19.80)	11.59(6.09,22.04)
艾曲泊帕	10	39.16	6.26(3.40,11.51)	6.47(3.44,12.19)
秋水仙碱	10	30.85	5.31(2.88,9.78)	5.46(2.90,10.26)
羟基脲	9	101.26	14.62(7.83,27.29)	15.98(8.05,31.75)
更生霉素	9	35.03	6.29(3.31,11.95)	6.51(3.34,12.69)
氟尿嘧啶	9	81.60	12.16(6.48,22.82)	13.08(6.62,25.83)
阿扎胞苷	8	35.65	7.03(3.56,13.85)	7.30(3.59,14.85)
塞来昔布	7	37.54	8.21(3.99,16.91)	8.60(4.02,18.41)
奥沙利铂	7	89.07	16.79(8.32,33.89)	18.63(8.51,40.81)
米托蒽醌	7	75.92	14.61(7.20,29.64)	15.97(7.34,34.77)
硫鸟嘌呤	7	126.33	22.96(11.55,45.64)	26.62(11.95,59.31)
卡博替尼	6	29.70	7.9(3.62,17.26)	8.26(3.63,18.78)
缬更昔洛韦	6	13.81	4.66(2.11,10.25)	4.76(2.11,10.74)

表 3 (续)

涉及药物	发生例数	χ^2	PRR(95%CI)	ROR(95%CI)
头孢噻肟	6	31.03	8.17(3.74,17.83)	8.55(3.76,19.46)
甲巯咪唑	6	25.93	7.14(3.26,15.62)	7.43(3.27,16.85)
维奈克拉	6	20.26	5.99(2.73,13.14)	6.18(2.73,13.98)
别嘌醇	5	25.23	8.28(3.52,19.45)	8.67(3.52,21.35)
紫杉醇	5	41.61	12.35(5.32,28.70)	13.30(5.34,33.15)
更昔洛韦	5	19.60	6.86(2.91,16.19)	7.12(2.91,17.47)
吉瑞替尼	5	47.63	13.84(5.98,32.03)	15.06(6.01,37.70)
奥妥珠单抗	5	38.72	11.64(5.0,27.09)	12.47(5.01,31.00)
纳武利尤单抗	5	15.65	5.86(2.48,13.87)	6.04(2.47,14.78)

血小板减少发生率 25%，替莫唑胺说明书中，出现 3 级或 4 级 DIT 的概率为 14%，且女性发生的概率大于男性。抗肿瘤药物导致 DIT 的主要药理作用是骨髓抑制，这种影响具有明显的剂量相关性。

神经系统类药物主要是丙戊酸类，发生例数排名第 2，丙戊酸钠血浆蛋白结合率为 87%~95%，主要经肝脏代谢后，肾脏排出。在已发表的文献中^[15]，丙戊酸相关的血小板减少的发生率在 3%~40%，其中临床显著的血小板减少发生率约为 10%。其在儿童中导致血小板减少的作用机制还有待进一步研究。

我国的 1 项真实世界研究中，抗菌药物导致儿童 DIT 的发生率排名前 3 位的为喹诺酮类、碳青霉烯类以及糖肽类，它们致 DIT 的发生率依次为 19.61%、16.59%及 14.34%^[16]。DIT 风险达常见不良反应标准的 β 内酰胺类药物为头孢他啶、美罗培南和哌拉西林钠他唑巴坦钠，与本研究抗菌药物发生率较一致的药物为哌拉西林钠他唑巴坦，哌拉西林钠他唑巴坦钠导致 DIT 的机制可能为免疫机制介导，由药物依赖性抗体引发的免疫性 DIT。在本研究中，利奈唑胺也是导致 DIT 的常见药物之一，一般在用药后 2 周出现，血小板减少的发生率为 3%~10%^[17]，DIT 的发生具有可逆性，停药后可自行恢复。有关 DIT 的发生机制研究较少且结论不一，包括免疫介导、骨髓抑制、氧化应激等。针对本研究中挖掘的其他抗菌药物信号，可在将来联合多中心不良反应监测数据，从而扩大样本量得到更为稳健的结论。

3.2 药物致血小板减少的关联性分析

纳入本研究，ROR 值 >2，且 FAERS 提示为“YES”的 54 种药品，药品说明书上提及导致血小板减少的药品有 50 种。伊马替尼、替莫唑胺、卡铂等抗肿瘤药物导致 DIT 较为常见；甲氨蝶呤、阿糖胞苷、阿霉素等药品表现为剂量相关性，其发生频

率与剂量成正相关。甲巯咪唑在其产品说明书中血小板减少被列为十分罕见 (<1/10 000) 的不良反应，与本研究所挖掘出的 ADE 风险信号不一致。这种差异可能是由于药品上市前的研究存在限制所致，因为许多延迟发生的或者罕见的不良反应难以识别，所以无法实时更新和修改说明书上的信息。然而，通过深入分析 ADE 数据库，可以有效地填补这些药物安全性信息的空缺。本研究 ROR 值排名靠前的药物有地西他滨、硫鸟嘌呤、吉西他滨、奥沙利铂和 Tisagenlecleucel，以上药物与血小板减少发生的相关性较强。Tisagenlecleucel 属于国外制剂，40 例报告均来自国外，致药物性血小板减少关联性很强 (ROR=15.54)，准确度高，但精确度低(95%CI: 12.29~23.70)，需要进一步挖掘其他不良反应相关数据追踪完善检测信号。药品上市时间及使用广泛性会影响上报的事件数量，要了解某个药物的 ADE 发生情况需要持续追踪其警戒信号。

3.3 药物致血小板减少信号检测临床意义

临床上 DIT 仍然存在许多诊断和治疗挑战，特别是在危重患者中，难以区分 DIT 和由潜在疾病(如白血病)引起的继发性血小板减少，导致住院时间延长及医疗费用增加。当实验室检查和患者临床症状提示原发疾病控制后，患者出现持续性血小板减少或者出血症状，临床医师应考虑是否是 DIT。在不能确定原发疾病得以控制的情况下，怀疑某种药物所致的 DIT，可选择药理作用相同而化学结构不同的药物代替。当患儿血小板水平处于危急值或伴有出血等其他症状时，可及时给予输血、免疫球蛋白等治疗；症状较轻时，可不采取特殊处理，临床观察血小板计数的变化趋势^[18]。不良反应数据挖掘可以完善药品上市前临床研究的不足，发现药品迟发或者罕见的药品不良反应。提醒临床医师和临床

药师应该具有发现 DIT 的敏感性和警觉性, 尽量降低 DIT 的误诊、漏诊率。

3.4 研究局限性

由于药品说明书收录的药物不良反应可能在临床试验阶段存在严格的受试者筛选条件、有限的研究人数等问题, 因而不能完整地获得药品的安全信息。使用 FAERS 数据库作为参考来源, 其涵盖的人群广泛且样本容量较大, 这有助于上市后发现一些潜在的风险信号来填补这些缺陷^[19]。尽管如此, 也必须承认这个研究仍有一定的局限性, 例如 FAERS 当前还未能提供出具体的 ADE 发生频率, 从而阻碍了更深入的分析。其次, FAERS 并没有收集到患者的既往病史, 因此无法确定是否能剔除掉病人基本健康状况对于 ADE 危险性的影响。同时, ADE 报告会受到许多变数的影响, 包括报道的国家、缺少完整的报告资料、药品发布时间等, 都可能造成信息的遗漏或错误。再次, FAERS 中的亚洲人口 ADE 相对较少, 尤其是缺乏我国的相关研究数据, 易导致统计上的空白和偏差。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Arnold D M, Nazi I, Warkentin T E, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia [J]. *Transfus Med Rev*, 2013, 27(3): 137-145.
- [2] Danese E, Montagnana M, Favaloro E J, et al. Drug-induced thrombocytopenia: Mechanisms and laboratory diagnostics [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(3): 264-274.
- [3] 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(5): 457-474.
Critical Care Medicine Committee of Chinese PLA and Chinese Society of Laboratory Medicine, Chinese Medical Association. Expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical illness in China [J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(5): 457-474.
- [4] 王建祥, 张奉春, 刘晓清, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(7): 498-510.
Wang J X, Zhang F C, Liu X Q, et al. Expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia in China [J]. *Chin J Intern Med*, 2020, 59(7): 498-510.
- [5] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.
- [6] Chen J J, Huo X C, Wang S X, et al. Data mining for adverse drug reaction signals of daptomycin based on real-world data: A disproportionality analysis of the US Food and Drug Administration adverse event reporting system [J]. *Int J Clin Pharm*, 2022, 44(6): 1351-1360.
- [7] Wang J, Zou D N, Li Y C, et al. Drug-induced tooth discoloration: An analysis of the US food and drug administration adverse event reporting system [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1161728.
- [8] 淡重辉, 吴燕燕, 孔文强. 基于美国 FAERS 数据库抗感染药物致药物热的警戒信号挖掘 [J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(20): 1889-1894.
Dan C H, Wu Y Y, Kong W Q. The risk signal mining of drug fever induced by anti-infective medicines based on FAERS database [J]. *Chin Pharm J*, 2023, 58(20): 1889-1894.
- [9] Zhai Y H, Ye X F, Hu F Y, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: A real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 286.
- [10] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486.
- [11] Reese J A, Nguyen L P, Buchanan G R, et al. Drug-induced thrombocytopenia in children [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(12): 1975-1981.
- [12] Khan S, George J N, Nusrat S. Drug-induced thrombotic microangiopathy and thrombotic thrombocytopenic Purpura: A systematic review, 2018-2023 [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(12): E373-E375.
- [13] 沈晓岚, 赵萍, 沈晨昱. 280 例药源性血小板减少症调查与分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(8): 1007-1009, 1013.
Shen X L, Zhao P, Shen C Y. Investigation and analysis of 280 cases of drug-induced thrombocytopenia [J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2021, 21(8): 1007-1009, 1013.
- [14] Weycker D, Hatfield M, Grossman A, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 151.
- [15] Kumar R, Vidaurre J, Gedela S. Valproic acid-induced coagulopathy [J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 98: 25-30.
- [16] 蔡璨, 杨剑辉, 陈瑶. 抗菌药物致儿童血小板减少症的真实世界研究 [J]. *中国现代应用药理学*, 2023, 40(22): 3815-3191.

- Cai L, Yang J H, Chen Y. Antimicrobial-induced thrombocytopenia in children: A real-world study [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(22): 3815-3191.
- [17] 戴维·吉尔伯特, 亨利·钱伯斯, 迈克尔·萨格, 等. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南(第 53 版) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2024.
- Gilbert D N, Chambers H F, Saag M S, et al. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (53rd Edition)* [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2024.
- [18] Gauer R L, Whitaker D J. Thrombocytopenia: Evaluation and management [J]. *Am Fam Physician*, 2022, 106(3): 288-298.
- [19] 刘芬, 宋桂玲, 潘勇. 基于 FAERS 数据库的抗肿瘤药物相关血栓信号挖掘 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(11): 2637-2645.
- Liu F, Song G L, Pan Y. Signal mining of antineoplastic agents-associated thrombosis based on FAERS database [J]. *Drug Eval*, 2024, 47(11): 2637-2645.

[责任编辑 齐静雯]